

Use of 4H-1-benzopyran-4-one derivatives, 4H-1-benzopyran-4-one derivatives and medicines containing same.

Patent number: EP0366061
Publication date: 1990-05-02
Inventor: NAIK RAMCHANDRA GANPATI DR; LAL BANSI DR; RUPP RICHARD HELMUT DR; SEDLACEK HANS HARALD DR; DICKNEITE GERHARD DR; CZECH JORG DR
Applicant: HOECHST AG (DE)
Classification:
- international: A61K31/35; A61K31/445; C07D405/04; C07D405/14; C07D409/14
- european: C07D405/04 C07D405/14 C07D409/14
Application number: EP19890119710 19891024
Priority number(s): DE19883836676 19881028

Also published as:

 JP2178225 (A)
 DE3836676 (A1)
 EP0366061 (B1)
 PT92145 (B)
 IE893481L (L)

[more >>](#)

Cited documents:

 DE3612337
 DE3329186

Abstract of EP0366061

Compounds of the formula I

in which the substituents R1-R5 and n and m have the said meanings, are suitable for controlling tumours.

The present invention relates to the use of 4H-1-benzopyran-4-one derivatives, to 4H-1-benzopyran-4-one derivatives and to medicines containing same.

Benzopyran derivatives have already been disclosed in European Patent No. 0137193 and German Offenlegungsschrift 36 12 337. In the latter, compounds of the formula a) are disclosed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 366 061
A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 89119710.5

⑮ Int. Cl. 5: C07D 405/04, C07D 405/14,
C07D 409/14, A61K 31/35,
A61K 31/445

⑭ Anmeldetag: 24.10.89

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:
ES + GR.

⑯ Priorität: 28.10.88 DE 3836676

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.05.90 Patentblatt 90/18

⑱ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑲ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

⑳ Erfinder: Naik, Ramchandra Ganapati, Dr.
M-4, Hoechst Executive Quarters Darga Road

Mulund (West) Bombay 400 082(IN)

Erfinder: Lal, Bansi, Dr.

30A, Advani Apartments

Mulund (West) Bombay 400 080(IN)

Erfinder: Rupp, Richard Helmut, Dr.

Roederweg 16a

D-6240 Königstein/Taunus(DE)

Erfinder: Sedlacek, Hans Harald, Dr.

Sonnenhang 3

D-3550 Marburg(DE)

Erfinder: Dickneite, Gerhard, Dr.

Zum Neuen Hieb 31

D-3550 Marburg(DE)

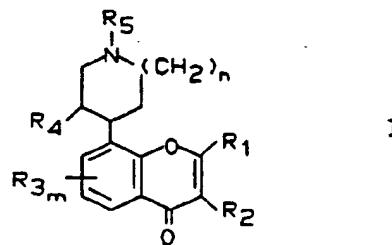
Erfinder: Czech, Jörg, Dr.

Höhenweg 3

D-3550 Marburg(DE)

④ Die Verwendung von 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivaten, neue 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate und
diese enthaltende Arzneimittel.

⑤ Verbindungen der Formel I

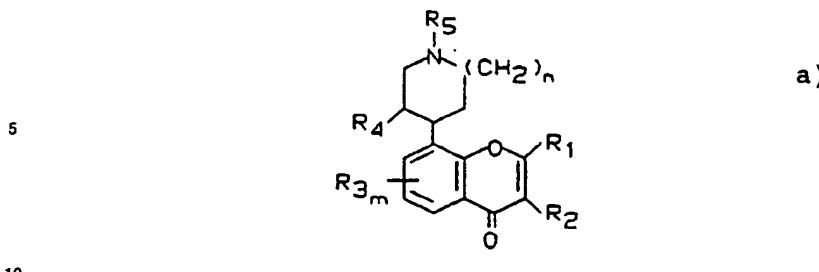


EP 0 366 061 A1

in der die Substituenten R₁-R₅ sowie n und m die genannten Bedeutungen haben, eignen sich zur
Bekämpfung von Tumoren.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivaten, neue 4H-1-
Benzopyran-4-on-Derivate und diese enthaltende Arzneimittel.

Benzopyranderivate sind bereits aus der europäischen Patentschrift mit der Nr. 0137193 und der
deutschen Offenlegungsschrift 36 12 337 bekannt. In letzterer werden Verbindungen der Formel a) offenbart



in der die Substituenten R₁ bis R₅ und m sowie n die genannten Bedeutungen haben; die Verbindungen haben eine entzündungshemmende analgetische und immunmodulierende Wirkung.

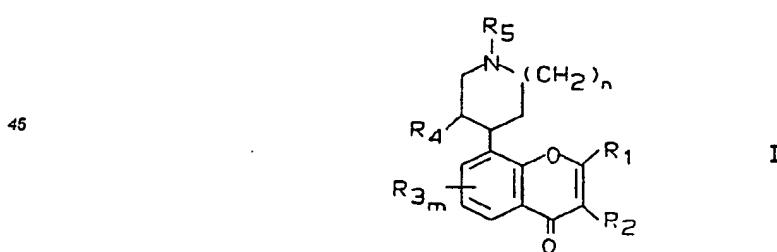
Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate Onkogen-kodierte Kinasen inhibieren und sich somit zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen eignen.

15 Die Expression von Onkogenen in einer Säuretierzelle geht mit dem Übergang vom normalen zum transformierten Zelltypus, welcher dann zu einer Krebszelle wird, einher. Die Transformation wurde durch Infektion einer Zelle mit einem Retrovirus hervorgerufen. Ein gut bekanntes Beispiel war die Infektion von Hühnern mit Rous-Sarkom-Virus, welche anschließend Krebs entwickelten. Das entsprechende Onkogen, das für die bösartige Transformation verantwortlich war, wurde mit "SRC"- (Sarcoma) Gen bezeichnet (J.S. 20 Brugge, R.L. Erikson; *Nature* 269, 346-348 (1977)). Viele bis dato bekannte Onkogene sind durch die Expression eines Proteins mit Kinaseaktivität gekennzeichnet. Die Enzyme katalysieren die Übertragung der endständigen Phosphatgruppe des ATP auf eine Aminosäure. Im Gegensatz zu vielen anderen Proteinkinasen, die die Phosphatgruppe auf einen Seryl- oder Threonylrest übertragen, phosphorylieren die meisten 25 Onkogen-kodierten Kinasen einen Tyrosylrest der Proteinkette. Abgesehen davon ist es bekannt, daß Produkte von Onkogenen, nämlich die des v-mos-, v-mil- und v-raf-Onkogens, Serin/Threonin-spezifische Proteinkinaseaktivität besitzen. (K. Mölling et al., *Nature (London)* 312, 558-561 (1984); B. Singh et al., *Journal of Virology* 60, 1149-1152 (1986)).

30 Tyrosinkinaseaktivität wird auch in Wachstumsfaktorrezeptoren exprimiert; neue Erkenntnisse zeigen nun, daß das Wachstum vieler Tumoren von der Gegenwart von Wachstumsfaktoren abhängt, wie Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor α (TGF α) oder Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (A.S. Goustin, G.D. Shipley, H.L. Moses, *Cancer Research* 46, 1015-1029 (1986)). Im Anschluß an die Bindung des Wachstumsfaktors an seinen Rezeptor wird die Tyrosinkinase, welche eine Eigenkomponente des Wachstumsfaktorrezeptors ist, stimuliert.

35 Von einem Inhibitor der Tyrosinkinase und vielleicht der Serin/Threoninkinase könnte deshalb die Inhibition von Tumorwachstum und Tumorausbreitung erwartet werden, und er könnte in der Tumortherapie eingesetzt werden.

40 Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb die Verwendung von 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivaten der Formel I zur Inhibition von Onkogen-kodierten Kinasen und Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen und zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen. Die Formel I lautet,

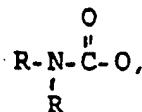


in der

R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl-C₁-C₄-alkyl, substituiertes C₁-C₆ Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige 55 Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Aryl, polycyclische Ringe einbegriffen aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder COO-C₁-C₄-Alkylgruppe, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Amido-, Arylamino-, Diarylamino-Gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Nitro, Amino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder ein Halogen, Hydroxy, Alkoxy, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;
 R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe oder Halogen, O-Alkyl- C₁-alkyl,

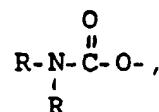
5 -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl,



wobei

15 R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl und Aryl steht, bedeutet;

R₄ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aryloxy, Amino oder eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe,



25 wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl,

26 O-Alkyl- C₁-alkyl oder Aryl steht, bedeutet;

R₅ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Alkylamino-,

30 C₁-C₄-Alkanoyl, C₁-O-C₁-C₄-Alkyl oder Aroyl, wobei die Arylgruppe unsubstituiertes oder mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, bedeutet:
 m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und
 n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,
 und deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben zwei asymmetrische Zentren, eines an der Verbindungsstelle des Stickstoffheterocyclischen Ringes mit dem Benzopyranteil (C-4'), das andere beim durch R₄ substituierten Kohlenstoffatom (C-3'), wodurch zwei optische Isomerenpaare möglich sind. Die Definition der erfindungsgemäßen Verbindungen beeinhaltet alle möglichen Stereoisomere und deren Mischungen. Ganz besonders beeinhaltet sie die racemischen Formen und die isolierten optischen Isomeren mit der angegebenen Aktivität. Die zwei Racemate können durch physikalische Methoden, wie z.B. fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Die einzelnen optischen Isomere können von den Racematen durch Standardmethoden, wie z.B. Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure und anschließende Kristallisation, erhalten werden.

40 Geeignete Alkylgruppen für R₁ bis R₅ sind z.B. geradkettige oder verzweigte Radikale mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 5 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, t-Butyl-, Pentyl- oder Isopentylgruppen.

45 Geeignete substituierte Alkylgruppen für R₁ bis R₅ sind z.B. Halogenalkyl, wie Trifluormethyl, Hydroxyalkyl, wie Hydroxyäthyl, oder Carboxyalkyl, wie Carboxyäthyl.

50 Geeignete Beispiele für eine Cycloalkylgruppe als R₁ und R₅ mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Cyclopropylmethyl ist ein Beispiel für Cycloalkylalkyl.

Ein Beispiel für eine Aralkylgruppe als R₁ und R₅ ist eine Phenylalkylgruppe, in der die Phenylgruppe unsubstituiert oder einfach oder mehrfach durch Substituenten wie Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro oder eine Trifluormethylgruppe, Aminogruppe und substituierte Aminogruppe substituiert ist.

55 Ein Beispiel für eine Arylgruppe als R₁ und R₅ ist eine Phenylgruppe, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach durch Substituenten wie Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, COO-Alkyl, CONH₂, CONH-Alkyl, CON (Alkyl)₂, Nitro oder Trifluormethyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, aromatische Heterocyclen wie Pyridylgruppen und polycyclische aromatische Reste wie Naphthylgruppen substituiert ist.

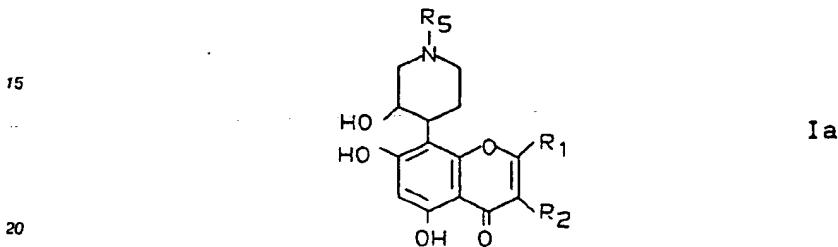
Ein geeignetes Beispiel für eine Alkylaminogruppe als R₁ und R₅ ist (CH₂)_n-NR₆R₇, wobei n 1 bis 3 ist

und R₆ und R₇ Alkyl sind und dieselbe Bedeutung haben wie oben für Alkyl R₁ bis R₅ angegeben; außerdem können R₆ und R₇ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein heterocyclischer Ring mit einem oder mehreren Heteroatomen sein. Geeignete Beispiele für heterocyclische Ringe, die von R₆ und R₇, gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebildet werden,

5 sind Piperidin, Pyrrolidin, Morphin, Piperazin oder Imidazol, die unsubstituiert oder in einer oder mehreren Stellungen durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Aryl oder eine Hydroxyl- oder Aminogruppe substituiert sein können.

6 Geeignete Beispiele für Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sind das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Oxalat, Tartrat, Citrat, Maleat oder Fumarat.

7 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel Ia



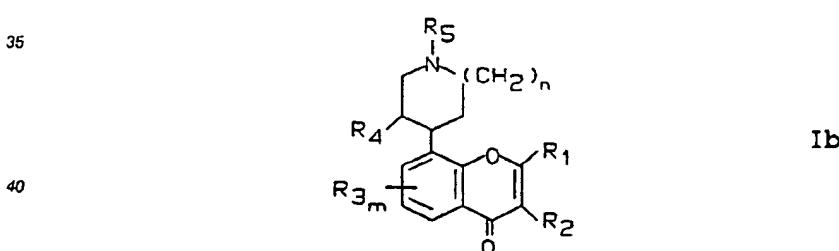
8 in der R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, Naphthyl, Aryl Aralkyl, substituiertes Aryl oder einen C₃-C₅-Heterocyclus bedeutet;

9 R₂ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

10 R₅ C₁-C₃ Alkyl oder C₃-C₅-Cycloalkyl, oder C₃-C₅-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalzen.

11 Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 2, die dadurch gekennzeichnet sind, daß R¹ Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methylphenyl, Aminophenyl, Bromphenyl, Hydroxyphenyl oder Naphthyl bedeutet, R₂ Wasserstoff bedeutet, und R₅ Methyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

12 Weiterhin gehören zum Erfindungsgegenstand die neuen Verbindungen der Formel Ib



13 in der mindestens einer der Substituenten eine der folgenden Bedeutungen hat, während die jeweils weiteren Substituenten eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben können: R₁ bedeutet C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₅-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, polycyclische Ringe, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Aralkyl, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-,

14 Diarylaminogruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

15 R₂ bedeutet Aryl, Hydroxy, Alkoxy, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

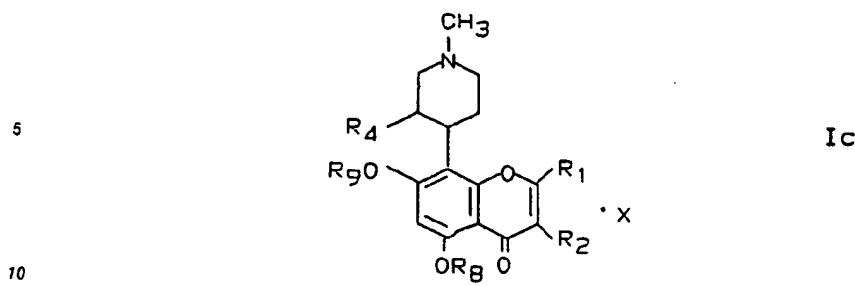
16 R₃ bedeutet Carboxyl, eine Halogen-, -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄ Alkyl-



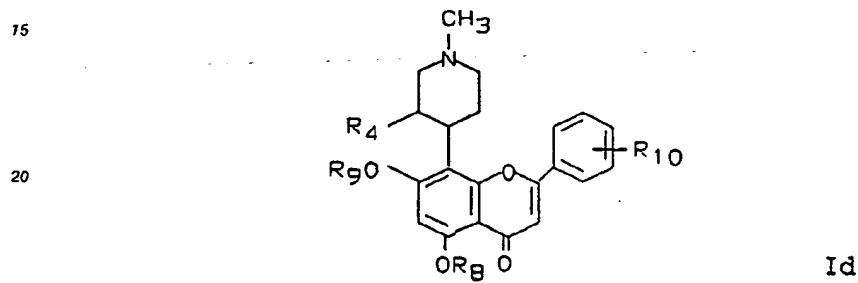
wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl,
Cycloalkyl und Aryl steht;
R₄ bedeutet



10 wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl,
Cycloalkyl oder Aryl steht;
R₅ bedeutet Aroyl, wobei die Arylgruppe mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, und
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und
n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,
15 sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze. Die Herstellung dieser Verbindungen
kann z.B. wie in der EP 0 157 193 oder der DE 3 612 337 beschrieben erfolgen.
Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen, bzw. Verbindungen, die sich für die erfindungsgemäße
Verwendung besonders eignen sind z.B.:
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on,
20 (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
(±) cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
(+)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid,
(-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
25 (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
30 (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
(+)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
35 (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,5-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,4-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
40 (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-aminophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-bromphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydro-
chlorid,
45 (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-naphthyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on und
(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.
Weitere erfindungsgemäße 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate bzw. Verbindungen, die sich besonders für
50 die erfindungsgemäße Verwendung eignen, sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 mit zugehörigen
physikalischen Daten aufgeführt. Die Tabelle 1 bezieht sich auf die Formel Ic



und die Tabelle 2 bezieht sich auf die Formel Id



30

35

40

45

50

55

Tabelle 1

Verb.	R ₁	R ₂	R ₄	R ₈	R ₉	X	Schmelzpunkt	Optische Drehung
							(°C)	
1	H	H	OH	H	H	-	298 (Zers.)	(±)
2	H	H	OH	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	173-175	(±)
3	CH ₃	H	OH	H	H	HCl,	237-240	(±)
4	CH ₃	H	OH	H	H	HCl,	241-43	(+)
5	CH ₃	H	OH	H	H	HCl,	241-42	(-)
6	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	HCl,	230-232	(±)
7	CH ₃	H	OH	CH ₃	CH ₃	2HCl, 2H ₂ O	236-239	(±)
8	CH ₃	H	H	H	H	H ₂ O	232-233	(±)
9	C ₂ H ₅	H	OH	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	230-233	(±)
10	C ₂ H ₅	H	OH	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	240-242	(±)
11	n-C ₃ H ₇	CH ₃	OH	H	H	-	191-192	(±)
12	n-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	HCl,	190-192	(±)
13	n-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	197-200	(+)
14	n-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	198-201	(-)
15	n-C ₄ H ₉	H	OH	H	H	HCl, H ₂ O	157-159	(±)
16	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	H ₂ O	232-233	(±)
17	2-Pyridyl	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	229 °C	(±)
18	3-Pyridyl	H	OH	H	H	2HCl, 2H ₂ O	278-280	(±)
19	4-Pyridyl	H	OH	H	H	2HCl, 1,5H ₂ O	236-238	(±)
20	CO ₂ H	H	OH	CH ₃	CH ₃	H ₂ O	>340	(±)
21	2-Thienyl	H	OH	H	H	2H ₂ O	243-244	(±)
22	2-Thienyl	H	OH	CH ₃	CH ₃	-	207-208	(±)
23	2-Pyridyl	H	OH	H	H	2HCl, 2H ₂ O	220-228	(-)
24	β-Styryl	H	OH	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	>300	(±)
25	1-Naphthyl	H	OH	H	H	HCl, H ₂ O	195-200	(±)
26	2-Naphthyl	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	280-282	(±)
27	(2-Chlorphenyl)methyl	H	OH	H	H	HCl	270-275	(±)

35

40

45

50

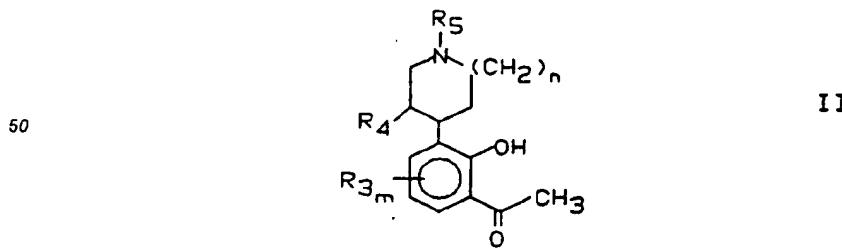
55

Tabelle 2

5	Verb.	R ₁₀	R ₈	R ₉	X	Schmelzpunkt		Optische Drehung
						(° C)		
10	28	H	H	H	HCl, 2H ₂ O	273-275	(±)/trans	
	29	4-NO ₂	H	H	HCl, 3H ₂ O	249 (Zers.)	(±)	
	30	4-NO ₂	CH ₃	CH ₃	HCl, 2H ₂ O	257-260 (Zers.)	(±)	
	31	2-Cl	H	H	HCl, H ₂ O	198-200	(±)	
	32	2-Cl	CH ₃	CH ₃	1,5HCl, H ₂ O	190-191	(±)	
	33	4-NH ₂	H	H	2HCl, 2H ₂ O	240-242	(±)	
	31	3,5-Dimethoxy	CH ₃	CH ₃	2HCl, 2H ₂ O	180-182	(±)	
15	32	4-Br	H	H	HCl, 2H ₂ O	215	(±)	
	33	4-Cl	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	225	(±)	
	34	2,4-Dichlor	H	H	HCl, 2,5H ₂ O	165-166	(±)	
	35	4-F	H	H	HCl, H ₂ O	285-287	(±)	
	36	2-F	H	H	HCl, 2H ₂ O	263-265	(±)	
	37	4-Methyl	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	247-49	(±)	
	38	3,5-Dihydroxy	H	H	HCl, 3H ₂ O	300-302	(±)	
20	39	3-Cl	H	H	HCl, 2H ₂ O	288-290	(±)	
	40	3-Methyl	H	H	HCl, 2H ₂ O	268	(±)	
	41	2-Methyl	H	H		204-205	(±)	
	42	2-Cl	H	H	HCl, 2H ₂ O	190-192	(+)	
	43	H	H	H	HCl	269-271	(±)	
	44	3-Br	H	H	HCl, 2H ₂ O	285	(±)	
	45	3-CO ₂ Me	CH ₃	CH ₃	1,5HCl, 3H ₂ O	235	(±)	
25	46	2,5-Dichlor	H	H	HCl, H ₂ O	251-252	(±)	
	47	3-COOH	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	270	(±)	
	48	2-Cl	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	190-194	(-)	
	49	H	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	266-269	(-)	
	50	H	H	H	HCl	270-271	(+)	
	51	4-OH	H	H	H ₂ O	> 340	(±)	
	52	4-Phenyl	H	H	HCl	240-242	(±)	
30	53	2-Br	H	H	1,5H ₂ O	250-252	(±)	
	54	2-OH	H	H	H ₂ O	265-270	(±)	

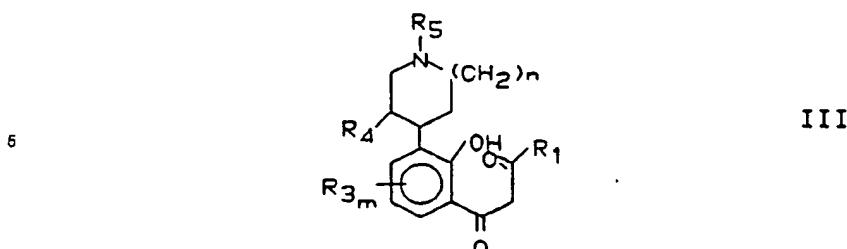
40 Die Herstellung einiger der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen, sowie die Herstellung der notwendigen Ausgangsstoffe sind in der deutschen Offenlegungsschrift 36 12 337 auf die an dieser Stelle Bezug genommen wird, ausführlich beschrieben. Ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel gemäß Anspruch 4 ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

45



55

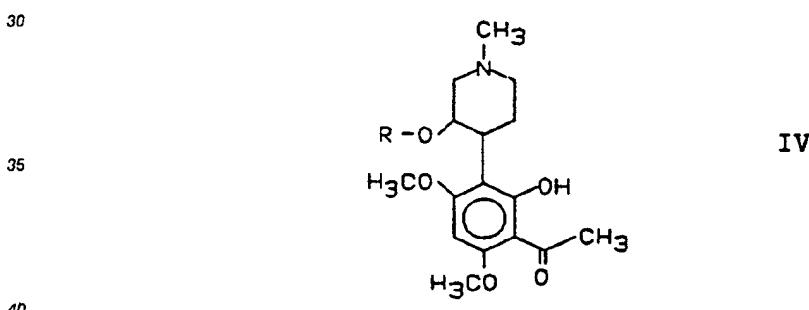
worin R₄ Hydroxy oder Acetoxy und R₃, R₅, n und m die genannten Bedeutungen haben, z.B. mit einem Alkalimetall und dem Alkylester einer Säure der Formel R₁-COOAlkyl, wobei R₁ die zur Formel I genannten Bedeutungen hat, umgesetzt zu einem Diketon der Formel III



10

und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₁, R₃, R₅, m und n die angegebenen Bedeutungen haben, R₄ die Hydroxy- oder Acetoxygruppe und R₂ Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅ CH₃ bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umsetzt und die erhaltene Verbindung 15 sauer oder alkalisch umgesetzt wird zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel Ib umgesetzt, worin R₅ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet,
20 gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umgesetzt zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Dialkylamino-methyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, nitriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ die Aminogruppe 25 darstellt.

Die Bedingungen für die einzelnen Reaktionsschritte sind die gleichen wie in der deutschen Offenungsschrift 36 12 337 beschrieben. Eine besonders bevorzugte Methode zur Herstellung erfindungsgemäßiger Verbindungen ist die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



40

in der R gleich -COCH₃ oder H ist, mit einer Verbindung der Formel R₁-COO X
45 in der X= Wasserstoff oder Halogen, vorzugsweise Wasserstoff oder Chlor ist. Diese Veresterung findet unter allgemein bekannten Bedingungen statt, wie z.B. im Organikum, VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Auflage, Berlin 1977, Kapitel D7. beschrieben. Die so gebildeten Ester werden mit Basen, z.B. Natriumhydrid, vorzugsweise in aprotischen Lösungsmitteln, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid, in einer Inertatmosphäre behandelt, wobei Diketone entstehen, die üblicherweise nicht isoliert werden. Beim Rühren mit einer Mineralsäure, z.B. HCl, cyclisieren die Ketone und es entstehen 50 Benzopyran-4-on-Derivate der Formel Ib. Das Verfahren hat eine breite Anwendbarkeit und ist besonders brauchbar für die Herstellung von Verbindungen wie Formel Ib, wobei R₁ für Aryl- und Heteroarylgruppen steht. Die beschriebene Umsetzung wird in den Beispielen näher erläutert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen pharmakologische Eigenschaften, insbesondere inhibieren sie Onkogenkodierte Kinasen, wie Tyrosinkinase, Serin/Threoninkinase, und Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinase und es kann deshalb erwartet werden, daß sie Wachstum und Ausbreitung von Tumoren 55 inhibieren und in der Tumortherapie angewendet werden können.

Erfindungsgegenstand sind demzufolge auch Arzneimittel zur Bekämpfung von Tumoren, die durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens einem ihrer

pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze gekennzeichnet sind und, die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer Wirkung gegen Tumoren.

Die erfindungsgemäße Verwendung der 4-H-1-Benzopyran-4-on Derivate erfolgt in an sich bekannter, dem Fachmann geläufiger Weise. Als Arzneimittel wird eine wirksame Menge des genannten Wirkstoffs 5 entweder per se oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95 %, vorzugsweise zwischen 10 und 75 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann 10 aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Tablettenthilfsstoffen, Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien- grundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Der Wirkstoff kann oral, parenteral, intravenös oder rektal appliziert werden, wobei die intravenöse 15 Applikation bevorzugt ist. Für eine orale Anwendungsform wird der genannte Wirkstoff gegebenenfalls mit weiteren aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln, vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, sowie wässrige, alkoholische oder ölige Suspensionen beziehungsweise Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als 20 Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation wird der Wirkstoff gewünschtenfalls mit den dafür 25 üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Frage Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Die zu verabreichende Dosis an 4-H-1-Benzopyran-4-on Derivaten kann einen weiten Bereich überstreichen. Als täglich zu verabreichende Dosis ist eine solche zu wählen, die dem gewünschten Effekt angepaßt 30 ist. Pro Patient werden vorzugsweise täglich etwa 20 bis 1000 mg, vorzugsweise intravenös verabreicht. Es können im Bedarfsfall auch darüber oder darunter liegende Tagesdosen verabreicht werden, wobei eine Höchstmenge von 2000 mg nur kurzzeitig überschritten werden sollte.

Die pharmakologischen Eigenschaften der genannten Verbindungen werden durch die folgenden 35 pharmakologischen Tests belegt, welche mit erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze ausgeführt wurden; die erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle III angeführt.

Prüfungsmethoden

40

Tyrosinkinase-Inhibitionstests

Prüfungsverfahren

45

Ausgangsmaterial für die Tyrosinkinase-Aktivität war die Ratten-Tumorzelllinie RR 1022 (ATCC CCL47), die in RPMI 1640-medium + 10 % FCS kultiviert wurde. Diese Zelllinie ist mit RSV (Rous-Sarkom-Virus) transformiert und enthält das Onkogenprodukt PP60^{src}, welches Tyrosinkinase-Aktivität besitzt.

Die Zellen wurden bis fast zur Konfluenz kultiviert, mit PBS (Phosphate Buffered Saline) gewaschen, 50 von der Kulturflasche abgeschabt und zweimal wiederholt gewaschen (0,85 % NaCl) und zentrifugiert (200 x g).

Schließlich wurden 100 µl Puffer (10 % Glyzerin, 25 mM Tris-HCl pH 7,4, 10 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 % @Triton X-100, Tensid der Fa. Rohm & Haas, Philadelphia, USA, 2 mM PMSF (Phenylmethyl sulfonylfluorid), 100 Kallikrein inaktivierende Einheiten Aprotinin/ml, 2 mM Dithiotreitol) pro 1 x 10⁶ Zellen 55 zugegeben, um die Zellen zu lysieren. Nach 5' bei 4 °C wurde das Lysat 10' bei 10 000 x g zentrifugiert, und der Überstand wurde als Ausgangsmaterial für Tyrosinkinase-Aktivität verwendet.

Die Tyrosinkinase-Aktivität des Lysats wurde mit Poly (GIU, Tyr), 4:1, als Substrat gemessen. Der Inhibitor wurde mit Zellysat, Substrat (2 mg/ml) und Mg²⁺ (10 mM) in 100 mM HEPES (N-2-

Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure), pH 7,2, vorinkubiert und die Reaktion durch Zugabe von γ -³²P ATP (40 μ M) begonnen. Nach 15' bei 30°C wurde das Substrat mit 10 % TCA (Trichloressigsäure) gefällt, auf eine Milliliter Filtration Plate (Millipore Corporation, Mass., USA) filtriert, gewaschen und getrocknet. Der Einbau von ³²P wurde mittels eines Flüssigkeitsszintillationszählers ermittelt.

5

Ergebnisse:

Die Substanzen wurden bei einer Maximalkonzentration von 45 μ g/ml geprüft und schrittweise 1:10 verdünnt. IC₅₀ bezeichnete die Konzentration, bei der 50 % der Ausgangsenzymaktivität gehemmt wurde (s. Tab. III).

15

Test auf 3',5'-cAMP-abhängige Proteinkinasehemmung

15

Versuchsbeschreibung:

Die katalytische Untereinheit der cAMP-abhängigen Proteinkinase (Sigma) wurde, wie von Sigma (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) beschrieben, rekonstituiert. Die Enzymaktivität wurde mit Kemplid (Sigma) (Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) als Substrat gemessen. Der Inhibitor wurde mit Enzym, Substrat (190 μ M), Mg²⁺ (5 mM), 0,25 mg/ml BSA und 3,75 mM Mercaptoäthanol in 50 mM MOPS (4-Morpholinopropansulfonsäure) pH 6,9, vorinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von γ -³²P ATP (40 μ M) begonnen. Nach 15' bei 30°C wurde ein aliquoter Teil auf p81-Ionenaustrauschpapier (2 x 2 cm; Whatman Paper Ltd. Großbritannien) gegeben, in 75 mM H₃PO₄ getaucht, gewaschen, getrocknet, und der Einbau von ³²P wurde mittels eines Flüssigkeitsszintillationszählers ermittelt.

30

Ergebnisse sind als %-Hemmung der Ausgangsenzymaktivität bei einer Inhibitorkonzentration von 45 μ g/ml ausgedrückt (s. Tab. III).

35

40

45

50

55

Tabelle III

Formel Ic				
5	worin $R_2 = R_8 = H$ und $R_4 = OH$			
	R_1	X	Vorzeichen der optischen Drehung	IC ₅₀ in $\mu g/ml$ pp60 v-src
10	2-Thiophenyl	-	(±)	1,7
	2-Bromphenyl	-	(±)	22,3
	(2-Chlorphenyl)methyl	HCl	(±)	>45,0
	Phenyl	HCl	(-)	5,7
15	2-Chlorphenyl	HCl	(+)	9,2
	2-Fluorphenyl	HCl	(±)	28,0
	4-Methylphenyl	HCl	(±)	2,7
	3-Pyridyl	HCl	(±)	10,6
	2-Pyridyl	HCl	(±)	34,8
20	Phenyl	HCl	(+)	0,7
	4-Pyridyl	HCl	(±)	4,2
	n-Propyl	HCl	(±)	45,0
	2-Chlorphenyl	HCl	(±)	3,3
25	Äthyl	HCl	(±)	>45,0
	Phenyl	HCl	(±)	1,9
	4-Bromphenyl	HCl	(±)	3,4
	4-Biphenyl	HCl	(±)	39,0
30	n-Butyl	HCl	(±)	0,0
	2-Pyridyl	HCl	(-)	7,8
	2-Naphthyl	HCl	(±)	3,4
	4-Fluorphenyl	HCl	(±)	2,7
	4-Chlorphenyl	HCl	(±)	1,6
	n-Propyl	HCl	(-)	>45,0

35 Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, ohne deren Umfang einzuschränken.

SRC Tumor Test:

40 Einzelzellsuspensionen (Zellkultur A 549 oder vereinzelte humane Tumor Xenografts LXF 529) in Gewebekleber (®)Beriplast, Behringwerke AG) wurden im Verhältnis 1:2 mit RPMI 1640 Medium verdünnt und mit 15 % FCS ergänzt zu einer Zellkonzentration von 10^7 Zellen/50 μl . Diese Suspension wurde schnell in 50 μl Glaskapillaren gesaugt (Durchmesser 1,5 mm), deren innere Wände mit einer Thrombin/CaCl₂-Lösung angefeuchtet waren (500 Einheiten Thrombin in 1 ml 40 mmol CaCl₂).

45 Nach Verfestigung der Zell-Fibrin-Mischung (ungefähr 5 Min. bei Raumtemperatur) wurde mittels Luftdruck das Fibrinnetzwerk aus der Glaskapillare in eine Petri-Schale befördert.

Das Fibrinnetzwerk wurde in 2 mm große Teile zerschnitten (= $5 \cdot 10^5$ Zellen pro Stück) und die Teile wurden bis zur Implantation in RPMI 1640 Medium, ergänzt mit 15 % FCS, aufbewahrt.

50 Ein einzelnes Fibrinstück wurde unter die Nierenkapsel einer nackten Maus implantiert und anschließend wurden zwei zueinander senkrechte Durchmesser des implantierten Stückes mittels eines Mikroskops mit Okular-Mikrometer gemessen (Tag 0). Die Tumogröße wurde gemessen nach der Formel

$$V = a \times b$$

V = Tumogröße

a = größter Durchmesser

55 b = Durchmesser senkrecht zu a

Die Testsubstanz wurde i.v. oder p.o. täglich am Tag 2 - 15 in der maximal verträglichen Dosis (MVD) und einer Dosis, die 2/3 der MVD gemäß den Vorversuchen betrug, verabreicht. Es wurden 5 Mäuse/Gruppe herangezogen.

Am 21. Tag nach der Implantation wurden die Tiere geopfert, die Niere wurde herauspräpariert und die Tumogröße wurde erneut gemessen. Die Wirksamkeit der Testsubstanz wurde anhand der Tumorwachstumshemmung bestimmt.

Die relative Tumogröße wurde mittels folgender Formel bestimmt

5

$$V_R = \frac{V_t}{V_o}$$

10

V_t = Tumogröße am Ende des Experiments (Tag 21)

V_o = Tumor-/Fibringröße am Tag der Implantation

Anschließend wurde die mittlere relative Tumogröße der behandelten Gruppe (V_t) zu der entsprechenden mittleren Tumogröße der Kontrollgruppe (V_c) gemäß folgender Formel in Beziehung gesetzt:

20

$$T/C \% = \frac{V_t}{V_c} \times 100$$

Die statistische Signifikanz ($p < 0,05$) der antitumoralen Wirksamkeit wurde mittels des Wilcoxon U Tests bestimmt.

25 Tabelle IV zeigt die Testergebnisse.

Tabelle IV

30	Testsubstanz	Tumor	Dosis	Behandlungsdauer			
			(mg/kg/Tag)	(Tage)	T/C		
			(%)				
35		bronchogenes Karzinom					
			Bsp. 17	LXF 529	25 i.v. 35 i.v. A549 100 p.o.		
					2-15 2-15 2-15 2-15		
			Bsp. 9	LXF 529	2 i.v. 4 i.v.		
40			Bsp. 19	LXF 529	100 i.v. 150 i.v.		
45			n.s. = nicht signifikant ($p > 0,05$)				

50 Beispiel 1



55 Zu der Lösung von (±)-cis-3-Acetoxy-1-methyl-4-(3-acetyl-4,6-dimethoxy-2-hydroxyl)phenylpiperidin der Formel IV, $R = \text{COCH}_3$, (3,0 g) in trockenem Pyridin (30 ml) wurde 2-Thiophencarbonsäure (2,73 g) bei 0°C gegeben, anschließend POCl_3 (2,2 ml). Die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur zwei Stunden lang gerührt. Wasser (50 ml) wurde langsam zu der Reaktionsmischung dazugegeben, und später

wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von Natriumcarbonat alkalisch gemacht (pH 8). Die Reaktionsmischung wurde mit Essigester extrahiert (40 ml x 3). Die vereinigten organischen Extrakte wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert (4 % MeOH in CHCl₃), Ausbeute 2,7 g (±)-cis-3-Acetoxy-

5 1-methyl-4-(3-acetyl-4,6-dimethoxy-2-(2-thienyloxy)phenyl)piperidin, Schmelzpunkt 153-154 °C.

Diese Verbindung wurde in trockenem Dioxan (50 ml) aufgenommen, Natriumhydrid (5 Äquivalente) wurde zugegeben, und die Mischung wurde vier Stunden lang bei 40 °C gerührt. MeOH (10 ml) wurde zugegeben, um überschüssiges Natriumhydrid zu zerstören, und trockenes HCl-Gas wurde eingeleitet, bis der pH der Lösung deutlich sauer war. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von eiskalter 10 Natriumcarbonat-Lösung aufgearbeitet, und das erhaltene Festprodukt wurde durch Filtration abgetrennt. Die weitere Reinigung wurde mittels Säulenchromatographie durchgeführt (Silicagel, 2 % MeOH, 1 % NH₄OH in CHCl₃), und (±)-cis-5,7-Dimethoxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-acetoxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on wurde erhalten. Ausbeute 2,50 g, S.P. 207-208 °C.

Analog Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

15

Beispiel 2

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(phenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 3

25 (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 4

30 (+)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

Beispiel 5

35

(-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

40 Beispiel 6

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

45

Beispiel 7

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

50

Beispiel 8

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

Beispiel 9

(-)cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

5 **Beispiel 10**

(+)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

10 **Beispiel 11**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

15 **Beispiel 12**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,5-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

Beispiel 13

25 (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,4-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

Beispiel 14

30 (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

35 **Beispiel 15**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

40 **Beispiel 16**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-aminophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

45 **Beispiel 17**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-bromphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

50 **Beispiel 18**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-naphthyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

Beispiel 19

(\pm)-*cis*-5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

Beispiel 20

5 (\pm) -cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

Beispiel 21

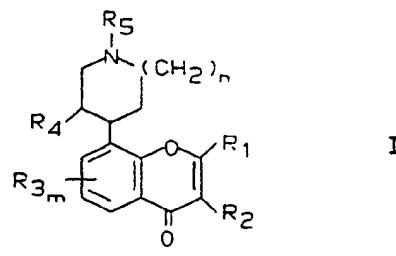
10 Wirkstofflösungen, die zur Injektion geeignet sind, enthalten die nachfolgend genannten Bestandteile und können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, indem die Stoffe miteinander vermischt und in sterile Ampullen abgefüllt werden. Die Injektionslösungen dienen zur Antitumor-Behandlung in einer Dosis von 1-2 Injektionseinheiten (1 Injektionseinheit = 1 Ampulle) pro Tag.

Bestandteile (pro Ampulle)	Gewicht
(\pm)-cis-5,7-Dimethoxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-acetoxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on	200 mg
Natriumchlorid	50 mg
Methylparaben	5 mg
steriles Wasser	5 mg

25

Ansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

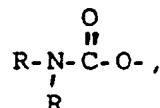
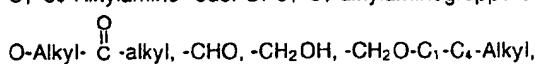


in der

40 R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl-C₁-C₄-alkyl, substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Aryl, polycyclische Ringe einbegriffen, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder COO-C₁-C₄-Alkylgruppe, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Amido-, Arylamino-, Diarylamino Gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

45 R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Nitro, Amino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder ein Halogen, Hydroxy, Alkoxy, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

50 R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylamino Gruppe oder Halogen.



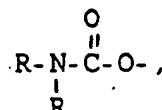
wobei

R für H, C₁-C₆-Alkyl; Cycloalkyl,



O-Alkyl- C-alkyl und Aryl steht, bedeutet;

5 R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aryloxy, Amino oder eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe.



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht, bedeutet;

R₅ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Alkylamino-,

15 C₁-C₄-Alkanoyl, C₁-O-C₁-C₄-Alkyl oder Aroyl,



wobei die Arylgruppe unsubstituiertes oder mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, bedeutet;

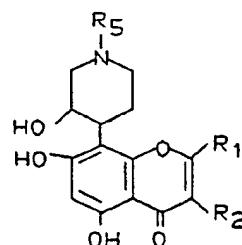
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,

20 oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen zur Inhibition von Onkogen-kodierten Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit der Formel Ia

25



Ia

30

35 in der R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, Naphthyl, Aryl, substituiertes Aryl oder einen C₃-C₉-Heterocyclus bedeutet;

R₂ Wasserstoff oder C₁-C₃ Alkyl bedeutet und

R₅ C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₅-Cycloalkyl, oder C₃-C₅-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet, oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

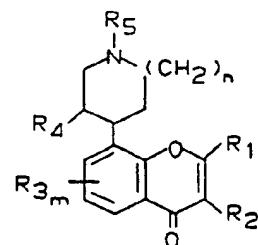
40 3. Verwendung von Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methylphenyl, Aminophenyl, Bromphenyl, Hydroxyphenyl oder Napthyl bedeutet,

R² Wasserstoff bedeutet, und

R⁵ Methyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

45 4. Verbindungen der Formel Ib

50



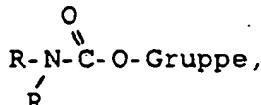
Ib

55

in der mindestens einer der Substituenten eine der folgenden Bedeutungen hat und die jeweils weiteren Substituenten eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben können: R₁ bedeutet C₃-C₆-

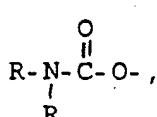
Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, polycyclische Ringe, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-, Diarylamino-gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

5 R₂ bedeutet Aryl, Hydroxy, Alkoxy, COOH, COO-C₁-C₄ Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;
R₃ bedeutet Carboxyl, eine Halogen, -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-,



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht;

R_4 bedeutet

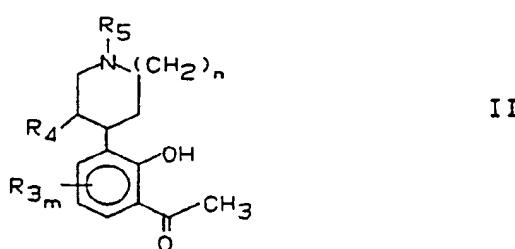


wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl Cycloalkyl oder Aryl steht;

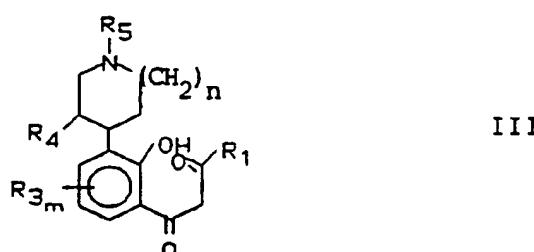
R_5 bedeutet Aroyl, wobei die Arylgruppe mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, und m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

25 ... eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 ist, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I b gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



40 worin R_4 Hydroxy oder Acetoxy und R_3 , R_5 , n und m die genannten Bedeutungen haben, umgesetzt zu einem Diketon der Formel III.



und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_1 , R_3 , R_5 , m und n die angegebenen Bedeutungen haben, R_4 die Hydroxy- oder Acetoxygruppe und R_2 Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_5 CH_3 bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umsetzt und die erhaltene Verbindung sauer oder alkalisch umgesetzt wird zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_5 Wasserstoff bedeutet,

gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel Ib umsetzt, worin R₅ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet,

5 gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umsetzt zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Dialkylamino-methyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, nitriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib worin R₂-NO₂ darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ die Aminogruppe 10 darstellt.

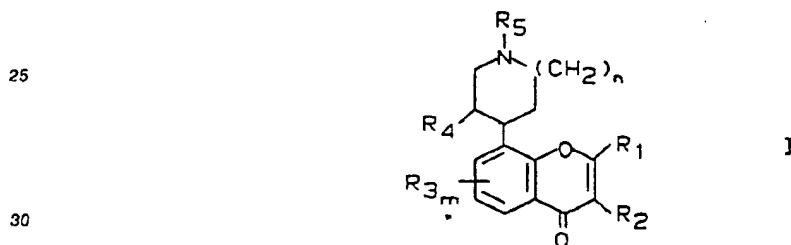
6. Arzneimittel zur Bekämpfung von Tumoren, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens einem pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalz.

7. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer 15 Wirkung gegen Tumoren.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer hemmenden Wirkung auf Onkogen-kodierte Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: GR, ES

20 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

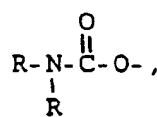


35 in der R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl-C₁-C₄-alkyl, substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Aryl, polycyclische Ringe einbegriffen, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder COO-C₁-C₄-Alkylgruppe, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Amido, Arylamino-Diarylamino-Gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

40 R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Nitro, Amino, Di-C₁-C₄ alkylamino oder ein Halogen, Hydroxy, Alkoxy, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, substituiertes C₁-C₄ Alkyl, Hydroxyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe oder Halogen, O-Alkyl- $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{N}-\text{C}-\text{O}- \end{matrix}$ alkyl,

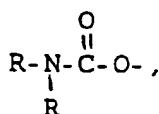
45 -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl,



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl,

55 O-Alkyl- $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{alkyl} \end{matrix}$ und Aryl steht, bedeutet;

R₄ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aryloxy, Amino oder eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe,



5

wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht, bedeutet;

R₅ Wasserstoff, C₁-C₆ Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Alkylamino-, C₁-C₆ Alkanoyl, C₁-O-C₁-C₄-Alkyl oder Aroyl,

10

wobei die Arylgruppe unsubstituiertes oder mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, bedeutet;

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

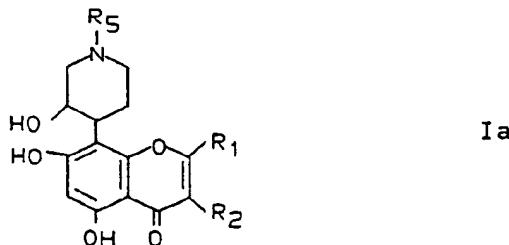
n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,

oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen zur Inhibition von Onkogen-kodierten Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

15

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit der Formel Ia

20



25

in der R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, Naphthyl, Aryl, substituiertes Aryl oder einen C₃-C₉-Heterocyclus bedeutet;

30

R₂ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet und

R₅ C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₅-Cycloalkyl, oder C₃-C₅-Cycloalkyl-C₁-C₄ alkyl bedeutet, oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

35

3. Verwendung von Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methylphenyl, Aminophenyl, Bromphenyl, Hydroxyphenyl oder Naphthyl bedeutet,

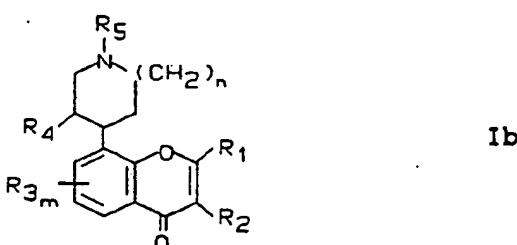
R² Wasserstoff bedeutet, und

R⁵ Methyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib

40

45



50

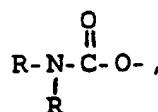
in der mindestens einer der Substituenten eine der folgenden Bedeutungen hat und die jeweils weiteren Substituenten eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben können: R₁ bedeutet C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, polycyclische Ringe, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-, Diarylamino-Gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

R₂ bedeutet Aryl, Hydroxy, Alkoxy, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

R₃ bedeutet Carboxyl, eine Halogen, -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-, R-N-C-O-Gruppe, wobei R für H,

C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht;
R₄ bedeutet

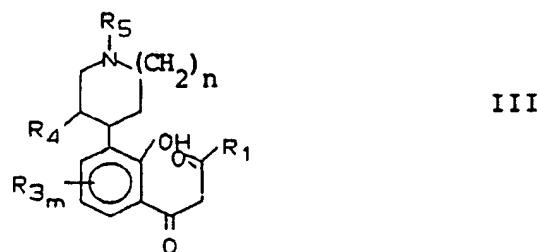
5



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht;
10 R₅ bedeutet Aroyl, wobei die Arylgruppe mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, und
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und
n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Ver-
bindung der Formel III

15

20



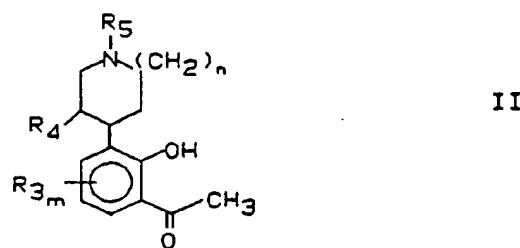
25

in der die Substituenten die genannten Bedeutungen haben, einer Ringschlußreaktion und ggf. nachfolgend einer oder mehrerer Substitutionsreaktionen unterworfen wird.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

30

35

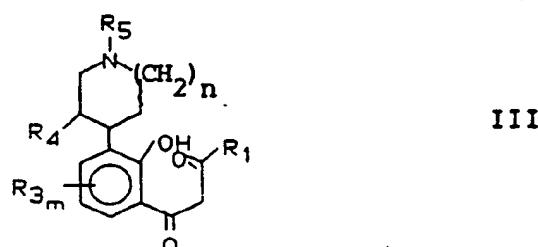


40

worin R₄ Hydroxy oder Acetoxy und R₃, R₅, n und m die genannten Bedeutungen haben, umsetzt zu einem
Diketon der Formel III

45

50



55

und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₁, R₃, R₅, m und n die angegebenen Bedeutungen haben, R₄ die Hydroxy- oder Acetoxygruppe und R₂ Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅

CH₃ bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umgesetzt und die erhaltene Verbindung sauer oder alkalisch umgesetzt wird zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel Ib umsetzt, worin R₅ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet,
5 gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umgesetzt zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Dialkylamino-methyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet,
10 nitriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ darstellt, hydrliert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ die Aminogruppe darstellt.

6. Arzneimittel zur Bekämpfung von Tumoren, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens einem pharmakologisch unbedenklichen
15 Säureadditionssalz.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Tumoren, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 ggf. mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht wird.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer
20 Wirkung gegen Tumoren.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer hemmenden Wirkung auf Onkogen-kodierte Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 89119710.5

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betriftt. Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D, X	<p><u>DE - A1 - 3 612 337</u> (HOECHST) * Ansprüche 1,5,6 *</p> <p>--</p>	4, 6	C 07 D 405/04 C 07 D 405/14 C 07 D 409/14 A 61 K 31/35 A 61 K 31/445
D, X	<p><u>DE - A1 - 3 329 186</u> (HOECHST) * Ansprüche 1,4 *</p> <p>--</p>	4, 6	
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 108, Nr. 21, 23. Mai 1988, Columbus, Ohio, USA ALAM, MAKTOOB et al. "Tubastraine: isolation and structure of a novel alkaloid from the stony coral Tubastraea micrantha" Seite 438, Spalte 1, Zu- sammenfassung-Nr. 183 888m & Heterocycles 1988, 27(3), 719-23</p> <p>--</p>	4	
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 106, Nr. 6, 9. Februar 1987, Columbus, Ohio, USA</p>	6	<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)</p> <p>C 07 D 405/00 C 07 D 409/00</p>
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 4-8</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche: -</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche: 1-3</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, Artikel 52(4) EPÜ</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
WIEN	15-01-1990	HAMMER	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		<p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p>		<p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

-2-

EP 89119710.5

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p>BHAT, SUJATA VASUDEV et al. "Isolation of a pharmacologically active substance having the structure of a chromone alkaloid from plant(s) belonging to the Meliaceae family" Seite 359, Spalte 1, Zusammenfassung-Nr. 38 467c & Indian IN 157,282 -----</p>		
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)			